

治験の実施に関する研究[テムシロリムス]

所 属 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院

研究者 温泉川 真由

研究期間 平成24年5月～平成25年3月

研究分担者

藤原 康弘	独立行政法人	国立がん研究センター	中央病院
安藤 正志	独立行政法人	国立がん研究センター	中央病院
田村 研治	独立行政法人	国立がん研究センター	中央病院
清水 千佳子	独立行政法人	国立がん研究センター	中央病院
米盛 勸	独立行政法人	国立がん研究センター	中央病院
公平 誠	独立行政法人	国立がん研究センター	中央病院

研究要旨

難知性の卵巣明細胞癌III-IV期の術後治療として、パクリタキセル/カルボプラチン併用療法にテムシロリムスを併用する第II相試験である。本試験は米国婦人科腫瘍研究グループ (GOG)により実施されており、日本は医師主導治験として参加している。当院も日本の参加施設として、本治験に参加しており、現在までに5名の患者に説明同意をとり、治療を行っている。

1. 目的

卵巣明細胞癌は既存の抗がん剤に対し抵抗性であり、予後不良の組織型と認識されている。卵巣明細胞癌III-IV期の患者を対象にカルボプラチン/パクリタキセル+テムシロリムス治療の12カ月時点の無増悪生存割合を推定することと、この推定値をこれまでに同じ患者集団を対象としてGOGで行われた先行研究の値と比較することである。

2. 方法

卵巣明細胞癌III-IV期の術後にパクリタキセル175mg/m², day 1投与、カルボプラチン AUC=6, day 1投与に加え、mTOR阻害剤であるテムシロリムス 25mg/bodyをday 1, 8投与(いずれも3週毎)を6コース行った後、テムシロリムス 25mg/body day1, 8, 15(3週毎)を11コース施行投与する。

3. 結果

2012年8月から試験を開始し、現在、合計5名の患者さんに説明同意をいただき、治療を行っている。詳細については、以下の通りである。

58歳女性：2012年7月9日に当院で手術を行い、卵巣明細胞癌IIIC期と診断した。術後、GOG268試験の説明を行い、8月3日に同意を取得し、9月6日から治療を開始した。9月22日に腹痛G3 (治験薬との因果関係は否定できず)のため、SAE報告を行った。10月26日に嘔吐G2 (治験薬との因果関係は否定できず)のため、SAE報告を行ったが、その後の精査、経過からイレウスG2(因果関係は否定的)に変更した。11月8日に継続の中止をご希望され、治験は中止となった。

60歳女性：2012年6月19日に当院で手術を行い、卵巣明細胞腺癌IIIB期と診断した。術後、GOG268試験の説明を行い、8月19日に同意を取得し、8月22日から治療を開始、現在治療継続中である。

54歳女性：2012年12月3日に卵巣明細胞腺癌IIIB期の診断で他院より紹介され、2013年1月4日に同意を取得し、1月8日から治療を開始、現在治療継続中である。

57歳女性：2012年12月5日に当院で手術を行い、卵巣明細胞腺癌IIIC期と診断した。2013年1月15日に同意を取得し、1月23日から治療を開始、現在治療継続中である。

58歳女性：卵巣明細胞癌IV期の診断で2013年1月11日に当院紹介受診、1月30日に同意を取得し、2月6日から治療開始、現在治療継続中である。

4. 考察

GOG、GOG-Japanとの共同の試験であり、また、臨床的に必要性の高い試験であることを留意する必要があると考える。

5. 結論

現在、当該試験は安全に施行されており、さらなる症例の登録、治療を行う予定である。

6. 研究発表

現在までに本研究についての研究発表は行っていない。

7. その他

特記すべき事項なし。

治験の実施に関する研究[テムシロリムス]

所 属 静岡県立静岡がんセンター

研究者 武隈 宗孝

研究期間 平成24年9月～平成25年3月

研究分担者

静岡県立静岡がんセンター	婦人科	平嶋	泰之
静岡県立静岡がんセンター	婦人科	安部	正和
静岡県立静岡がんセンター	婦人科	高橋	伸卓
静岡県立静岡がんセンター	婦人科	田中	晶
静岡県立静岡がんセンター	婦人科	久慈	志保
静岡県立静岡がんセンター	婦人科	米田	聡美

研究要旨

卵巣明細胞腺癌は一般に予後不良組織型として認識されている。悪性細胞の増殖制御に中心的役割を果たすと考えられているmTORは、現在の抗癌剤開発における重要な標的とみなされている。mTOR経路の調節不全は、とくに卵巣明細胞腺癌で明らかになっており、基礎研究の結果から、mTOR阻害剤によるmTOR経路の阻害は、卵巣明細胞腺癌治療に有効である事が判明された。進行した卵巣明細胞腺癌治療に対する標準療法（カルボプラチン、パクリタキセル）に、mTOR阻害剤であるテムシロリムスを併用した3剤併用療法の有効性を検証する。

1. 目的

進行期III期もしくはIV期の卵巣明細胞腺癌と新規に診断された患者において、試験登録から12カ月の無増悪生存割合を用いて試験レジメンの効果を評価する。

2. 方法

初回手術後2-12週以内に適格症例を登録。パクリタキセル (175mg/m²) +カルボプラチン (AUC=6)を1日目に静脈内投与。2剤に加えてテムシロリムス (25mg) を1日目および8日目に静脈内投与。1サイクルを21日間として6サイクル繰り返す。その後30週間、テムシロリムス (25mg) のみを毎週投与することにより試験治療は終了する。その後最大5年間フォローアップを継続する。

3. 結果

現在試験続行中。日本国内における目標症例数45例中26例の登録集積状況。未知な重篤な有害事象の報告はない。

2013/1/24-2013/1/27にSan Diegoで行われたGOG meetingに参加した。1/24にはGOG Japan Meetingが開催されPIであるDr Farleyと実際にdiscussionすることができた。研究成功のためには適正なリクルートを行い集積の完遂を目指すことが重要であることを確認した。

当院での本治験に関する進捗状況は、2012年11月20日、IRB承認をうけ、2012年12月24日、医師、看護師、CRCおよび薬剤師など関連部署と院内におけるkick off meetingを行った。また、2012年12月9日には静岡県産婦人科学会地方部会において、本治験の意義を説明し、患者紹介を依頼した。

4. 考察

現在試験続行中。詳細な考察は結果公表後に行われる。

当院の医師主導治験として、国際共同試験への参加は初めての経験であり、その体制作りなど注意が必要であった。しかし、今回の経験は今後の活動に生かせるものと考えられる。

5. 結論

現在試験続行中。

当院の検体持ち出しに関する規則に準じ、試験本部であるGOGとの検体持ち出しに関する覚書を締結でき次第、登録開始する。当院での進行卵巣明細胞がん症例の頻度は4-5例/年程度と考える。登録開始可能になり次第適応症例のリクルートに努める予定である。院内患者のみならず、近隣施設の患者さまにも治験治療を提供できるよう、周辺施設への情報提供する。

6. 研究発表

試験終了後詳細な解析を行われた後に研究発表予定。

7. その他

特になし。

オラパリブ
総括研究報告書

治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌に対するOlaparibと化学療法の併用療法の開発

所属 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院
研究者 米盛 勸
研究期間 平成24年4月～平成24年12月

研究分担者

安藤 正志 国立がん研究センター中央病院
鋤柄多美恵 国立がん研究センター中央病院
竹内 正弘 北里大学
青儀健二郎 独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター
増田 慎三 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター

研究要旨

治療抵抗性で予後不良な患者集団である再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌を対象に、我が国の医薬品開発力向上に役立つ国内外未承認薬剤 (Olaparib) を用いた早期探索的医師主導治験を計画した。

1. 目的

乳癌における予後不良な集団である再発・転移のトリプルネガティブ乳癌では、ホルモン治療、抗HER2治療といった治療選択肢がなく、抗がん剤治療のみしか治療手段がないため治療に難渋している。近年、細胞遺伝子の修復機構であるPARPの異常に対する阻害薬剤が卵巣がんを中心に開発されている。したがって、この患者集団に対するPARP阻害薬を用いた新たな治療開発を医師主導治験で計画する。

2. 方法

研究班 (代表研究者、分担研究者) は、治験薬提供者の実施した又は実施中のOlaparibを用いた前臨床試験・臨床試験の情報、開発対象領域におけるPARP阻害薬の開発状況を元に、研究開発計画の戦略設定、医師主導治験の治験実施計画書の作成と研究実施の体制整備を行うこととした。また、早期探索目的医師主導治験であり治験対象患者に対する薬物動態・薬力学・バイオマーカー研究等が必要であるということからそれらの研究計画を立案・調整した。

3. 結果

以下の研究を代表研究者と分担研究者で協議を行いつつ実施した。

- 1：平成24年4月25日に治験薬提供者予定のアストラゼネカ社より当該医師主導治験の実施に関する未承認薬オラパニブの提供を正式に許可が下された。よって開発試験の再開が決定し、継続的に研究を遂行する運びとなった。
- 2：研究実施計画書案の検討と治験実施施設におけるプロトコル最終レビュー・研究計画書の最終確定
平成25年5月時点で得られている治験薬に関する臨床試験の情報を再検討し、研究計画書案の改訂を行った。また、研究計画書案を各試験実施予定施設に送付し、各分担研究者により研究計画書案のレビュー・実施可能性について検討が行われた。それに基づき、平成24年8月19日に第2回班会議を開催しDLT判定基準の検討や治療計画・検査計画等の研究計画書の詳細な議論を行った。平成24年9月に研究計画書の最終確定を行った。
- 3：治験薬提供者における最終レビュー
平成24年8月19日の第2回班会議を踏まえた日本語版研究計画書を英訳した研究計画書を治験薬提供者 (英国アストラゼネカ本社) に提出しレビューを受けた。レビューでの指摘事項を検討し、研究計画書の最終確定の作業を実施した。
- 4：本医師主導治験で検討する探索的目的 (薬物動態・薬力学・バイオマーカー等) について研究計画書に組み込む作業を実施した。また、付随臨床研究の研究計画書の策定を行った。
- 5：各研究実施予定医療機関における研究倫理審査委員会への申請
研究計画書の最終確定に基づき、各研究実施医療機関における研究倫理審査委員会への申請を行った。

4. 考察

再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌におけるOlaparibの併用化学療法はEribulinと設定した。治験実施施設と協議を重ねEribulinとの併用療法の治験は過去に実施されていないためPhase I/II試験とし、用量検討は4段階 (開始用量25mg bid) と設定した。また医師主導治験における検討として、Olaparibの薬物動態を設定し、それEribulinの薬物動態・PARPの薬力学、バイオマーカーの検討は付随する臨床研究として実施することが妥当と判断した。

5. 結論

治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌に対する早期探索的医師主導治験としてOlaparibとEribulinの併用療法によるPhase I/II試験の試験計画を治験実施予定施設及びデータセンター予定施設と立案した。また、治験調整事務局の機能整備、治験実施施設の試験実施体制の整備、付随するバイオマーカー研究に関して国立がん研究センター研究所と研究体制整備を進めた。医師主導治験の実施にむけて、調整管理の研究を申請し試験開始に向けて整備を進めることが妥当と判断した。

6. 研究発表

無し

7.その他
無し

治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌に対するOlaparibと化学療法の併用療法の開発

所属 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター

研究者 増田 慎三

研究期間 平成24年4月～平成24年12月

研究要旨

治療抵抗性で予後不良な患者集団である再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌を対象に、我が国の医薬品開発力向上に役立つ国内外未承認薬剤 (Olaparib) を用いた早期探索的医師主導治験を計画し、所属機関における体制整備を行う。

研究要旨

国立がん研究センター中央病院で、治療抵抗性で予後不良な患者集団である再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌を対象に、我が国の医薬品開発力向上に役立つ国内外未承認薬剤 (Olaparib) を用いた早期探索的医師主導治験を計画した。この研究の治験分担医師として参画し、医師主導治験の遂行、ならびに実施所属施設における体制整備、プロトコルの検討を行った。

1. 目的

乳癌における予後不良な集団である再発・転移のトリプルネガティブ乳癌では、ホルモン治療、抗HER2治療といった治療選択肢がなく、抗がん剤治療のみしか治療手段がないため治療に難渋している。近年、細胞遺伝子の修復機構であるPARPの異常に対する阻害薬剤が卵巣がんを中心に開発されている。したがって、この患者集団に対するPARP阻害薬を用いた新たな治療開発を医師主導治験で計画する。

2. 方法

研究班 (代表研究者、分担研究者) は、治験薬提供者の実施した又は実施中のOlaparibを用いた前臨床試験・臨床試験の情報、開発対象領域におけるPARP阻害薬の開発状況を元に、研究開発計画の戦略設定、医師主導治験の治験実施計画書の作成と研究実施の体制整備を行うこととした。また、早期探索目的医師主導治験であり治験対象患者に対する薬物動態・薬力学・バイオマーカー研究等が必要であるということからそれらの研究計画を立案・調整した。

3. 結果

以下の研究を代表研究者と協議を行いつつ実施した。

1: PARPを標的とした治療開発コンセプトの検討・情報収集

生体におけるPARPの機序、乳がんにおけるPARPPARP阻害薬を用いた臨床試験等の公表論文・総説を検討し、開発状況、治験実施計画書のコンセプト、毒性等の検討を行った。

2: 研究実施計画書案の作成と研究実施施設におけるプロトコルレビュー

研究実施計画書案を検討し作成する研究業務及びプロトコルレビューを開始した。

3: 英文研究実施計画書案の作成・登録とプロトコルレビュー開始

研究実施計画書案 (和文) を英文に翻訳した。研究実施計画書案 (英文) を治験薬提供者 (英国アストラゼネカ社) へ提出し、研究実施計画書案の第一次レビューを受けた。

4: 説明・同意文書案の作成

研究実施計画書案に基づき、説明・同意文書案の作成を開始した。

5: 治験における薬物動態研究案の検討

第I相治験の開発計画において、日本人におけるオラパリブの薬物動態検討が必要と判断されたことから、薬物動態解析の実施について検討を行った。研究においては、治験薬提供者の有する日本人におけるオラパリブ単剤療法のカプセル剤・錠剤の薬物動態検討結果との比較検討が行えるように、これらの治験で使用した測定系である英国Covance Laboratoriesでの測定検査が必要と判断した。それに基づき、英国Covance Laboratoriesとの薬物動態測定の交渉を開始した。また、検体の国内・国際搬送に関してCovance Japanとの交渉を開始した。

6: 国内規制当局勤務経験者医師による開発計画検討及びレビュー

未承認の薬剤を用いた早期探索目的の開発計画であることから、国内規制当局経験者医師と今後の規制当局への治験届・手続きに関すること、治験薬提供者の行う企業治験の進捗状況に合わせた本研究の開発進捗管理に関して検討を行った。本治験で使用するオラパリブ錠剤単剤の国内第I相治験実施後に医師主導治験を開始する進捗計画が適切であると判断した。

7: オラパリブと抗がん剤の併用効果の検討

乳がん細胞株を用いて、オラパリブと抗がん剤 (パクリタキセル、エリブリン、イリノテカン等) の併用効果の関係 (相乗効果・相加効果) を検討した。研究からは、オラパリブとエリブリンは相加効果を認められ、併用による治療開発候補薬剤として妥当であると判断した。

8: 治験に付随する臨床研究の体制整備

国立がん研究センターならびに同センター研究所と連携し、医師主導治験におけるバイオマーカー研究のための研究計画案と実施体制の整備を開始した。

9: 治験薬提供者との国際電話会議

2012年2月17日治験薬提供者（英国アストラゼネカ社）と国際電話会議を開催し、治験薬提供者が2012年米国臨床腫瘍学会で発表予定のオラパリブを用いた卵巣がんにおける臨床試験結果(Study19)について議論を行った。

その研究に基づき、治験薬提供者が全世界におけるオラパリブを用いた開発計画の再検討を行っている経緯や今後の見通しについて議論を行った。

また、2012年4月25日に研究代表者（米盛勲ほか）アストラゼネカ社より当該医師主導治験の実施に関する承認薬オラパニブ提供の許可が正式に下された。よって開発試験の再開が決定し、継続的に研究を遂行する運びとなったため大阪医療センターにおいても試験を継続的に実施できるよう、整備を進めることとなった。

4. 考察

再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌におけるOlaparibの併用化学療法はEribulinと設定した。治験実施施設と協議を重ねEribulinとの併用療法の治験は過去に実施されていないためPhase I/II試験とし、用量検討は4段階（開始用量25mg bid）と設定した。また医師主導治験における検討として、Olaparibの薬物動態を設定し、それEribulinの薬物動態・PARPの薬力学、バイオマーカーの検討は付随する臨床研究として実施することが妥当と判断した。

5. 結論

治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌に対する早期探索的医師主導治験としてOlaparibとEribulinの併用療法によるPhase I/II試験の試験計画を治験実施予定施設及びデータセンター予定施設と立案した。また、治験調整事務局の連絡機能整備、大阪医療センターにおける医師主導治験実施体制の整備を国立がん研究センターと連携し整備を進めた。

6. 研究発表

無し

7. その他

無し

治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌に対するOlaparibと化学療法の併用療法の開発

所属 独立行政法人 国立がん研究センター

研究者 米盛 勸

研究期間 平成24年12月～平成25年3月

研究分担者

鋤柄 多美恵	独立行政法人	国立がん研究センター中央病院
柏 康弘	独立行政法人	国立がん研究センター中央病院
後澤 乃扶子	独立行政法人	国立がん研究センター中央病院
藤原 康弘	独立行政法人	国立がん研究センター中央病院
竹内 正弘	北里大学	

研究要旨

治療抵抗性で予後不良な患者集団である再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌を対象に、我が国の医薬品開発力向上に役立つ国内外未承認薬剤 (Olaparib) を用いた早期探索的医師主導治験の調整管理を開始した。

1. 目的

乳癌における予後不良な集団である再発・転移のトリプルネガティブ乳癌では、ホルモン治療、抗HER2治療といった治療選択肢がなく、抗がん剤治療のみしか治療手段がないため治療に難渋している。近年、細胞遺伝子の修復機構であるPARPの異常に対する阻害薬剤が卵巣がんを中心に開発されている。この患者集団に対するPARP阻害薬を用いた新たな治療開発を医師主導治験で計画し、平成25年1月8日に治験届を提出した。医師主導治験の実施に向けて調整管理を行っていく。

2. 方法

『治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌に対するOlaparibと化学療法の併用療法の開発』の計画研究で立案された治験実施計画書に基づいて、医師主導治験が円滑に実施できるように研究事務局体制を整備し、研究の進捗について調整管理を行っていく。

3. 結果

以下の研究を代表研究者と分担研究者で協議を行いつつ実施した。

1：平成24年12月16日に独立行政法人国立がん研究センター中央病院において本医師主導治験のキックオフ会議を実施した。本医師主導治験は、国内外未承認薬であるPARP阻害薬 (olaparib) と乳がんでの承認薬であるエリブリンを併用する多施設共同第I/II相試験 (平成25年1月時点で、独立行政法人国立がん研究センター中央病院、国立病院機構大阪医療センター、国立病院機構四国がんセンターの3施設) である。試験実施にむけて、効果安全性評価委員会と独立効果判定委員会の整備を行った。

2：本医師主導治験の調整管理を目的として、各種SOPの整備を実施した。

3：週1回の調整事務局会合を定期開催した。

4：データセンター業務を北里大学臨床薬理研究所と契約し本試験の実施に向けて電子情報収集システム構築や登録体制の整備を実施した。

5：独立行政法人医薬品医療機器総合機構・各実施医療機関との安全性情報の共有・報告体制構築に関する業務を北里大学臨床薬理研究所と契約し、本試験の実施に向けての電子的安全性情報共有システムを構築した。

6：本医師主導治験におけるolaparib薬物動態測定に関して、本治験薬の企業治験における測定系を持つ英国のCovans Laboratoryと交渉を実施し契約を行った。

7：本医師主導治験における探索的目的に関する実施体制を国立がん研究センター研究所において整備した。

8：本医師主導治験の調整管理の目的として、監査体制の整備を国立がん研究センター学際的支援室で実施した。

9：本医師主導治験の調整管理の目的として、モニタリング体制の整備を国立がん研究センター中央病院内の臨床試験支援室で整備を行った。また、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の事前面談を利用しモニタリング体制・方法等について相談を行った。

10：本医師主導治験の調整管理の目的として、知財関係の検討を独立行政法人国立がん研究センターの知財部門で調整を行い、本医師主導治験の実施に向けて、治験薬提供者と日本医師会治験促進センターと契約内容を検討し契約に至った。

11：本医師主導治験の調整管理を目的とした多地点定期カンファレンス (通常2週に1回) の実施体制を整備した。

12：本医師主導治験の検体搬送の整備を行い、株式会社ハブネットと契約を行った。

13：平成24年10月に独立行政法人国立がん研究センター受託研究審査委員会へ治験実施計画書の申請を行い、平成24年11月28日に承認された。

14：本医師主導治験をUMINや日本医師会治験促進センターの試験登録システムに登録した。

15：平成25年1月8日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ治験届を提出した。

16：平成25年1月22日に治験依頼者より治験薬を受領し、試験実施施設へ初回搬入した。

17：平成25年2月より症例登録を開始し、現在1コース1レベル3症例が投与中である。

4. 考察

本医師主導治験では、国内外未承認の薬剤を用いた開発であること、薬物動態・薬力学・バイオマーカー等の探索的研究項目を含むこと、多施設で実施する第I相治験であること、乳がんの中における比較的稀な集団で

あるTNBCを対象としていること等の試験調整管理の困難があるが、体制整備を整え平成25年1月に治験届を提出し、2月からの症例登録が開始できた。今後、試験の進捗に向けて調整管理を行っていく。

5. 結論

治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌に対する早期探索的医師主導治験としてOlaparibとEribulinの併用療法によるPhase I/II試験の治験実施計画書に基づき、医師主導治験が円滑に実施できるように調整管理を開始した。平成25年2月より医師主導治験の症例登録は開始されたため、薬物動態やバイオマーカー検討等の探索的研究目的を含む多施設共同の第I/II相試験の調整管理を行っていくこととする。

6. 研究発表

無し

7. その他

無し

治験の実施に関する研究[オラパリブ]

所 属 独立行政法人国立がん研究センター中央病院

研究者 米盛 勸

研究期間 平成25年1月～平成25年3月

研究分担者

鋤柄 多美恵 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院

研究要旨

治療抵抗性で予後不良な患者集団である再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌を対象に、我が国の医薬品開発力向上に役立つ国内外未承認薬剤 (Olaparib) を用いた早期探索的医師主導治験を平成25年1月8日に治験届を提出し開始した。

1. 目的

乳癌における予後不良な集団である再発・転移のトリプルネガティブ乳癌では、ホルモン治療、抗HER2治療といった治療選択肢がなく、抗がん剤治療のみしか治療手段がないため治療に難渋している。近年、細胞遺伝子の修復機構であるPARPの異常に対する阻害薬剤が卵巣がんを中心に開発されている。したがって、この患者集団に対するPARP阻害薬を用いた新たな治療開発を医師主導治験で行う。

2. 方法

研究課題名『治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳がんに対するOlaparibと化学療法の併用療法の開発』の治験計画の研究において計画された第I/II相試験研究計画書に基づいて、医師主導治験を実施する。

3. 結果

以下の研究を代表研究者と分担研究者で協議を行いつつ実施した。

- 1: 平成24年10月に独立行政法人国立がん研究センター受託研究審査委員会へ治験実施計画書の申請を行い、平成24年11月28日に承認された。
- 2: 平成25年1月8日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ治験届を提出した。
- 3: 平成25年1月22日に治験薬搬入した。
- 4: 平成25年1月24日に独立行政法人国立がん研究センター中央病院乳腺・腫瘍内科においてキックオフ会議を開催 (於: 16Aカンファレンスルーム) した。
- 5: 平成25年2月より症例登録を開始し、国立がん研究センター中央病院の1例目を登録した。

4. 考察

OlaparibとEribulinの併用療法についての治験実施計画書に基づき症例登録を開始した。本試験は、第I/II相試験であり薬物動態・PARPの薬力学、バイオマーカーの検討等の探索的な検討が多いため、今後の試験の実施においては、慎重に実施する必要があると考えた。

5. 結論

治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌に対する早期探索的医師主導治験としてOlaparibとEribulinの併用療法によるPhase I/II試験の治験実施計画書に基づいて医師主導治験の実施 (症例登録) を開始した。今後、医師主導治験の進捗にむけて症例登録を進めていく。

6. 研究発表

無し

7. その他

無し

治験の実施に関する研究 [オラパリブ]

所 属 国立病院機構 大阪医療センター

研究者 増田 慎三

研究期間 平成25年1月～平成25年3月

研究分担者

水谷麻紀子
八十島宏行

研究計画書を熟知吟味の上、施設内受託研究審査委員会にて、治験実施の承認を得たのち、院内キックオフ会議ならびに、PKを含む手順書を各関連部署で確認した。

レベル1-1に、first patient in として当院から登録実施。2013年2月5日治療開始(A11001)。また、同レベルに適格基準を満たす再発乳癌患者さんの同意を取得し、当院2例目を2013/2/19から開始(A11003)。いずれもDLT発現はなく、治験薬Olaparib 100mg/dayの安全性が確認できた。

次レベル1-2においては、1例登録 (A12001) でき、2013/3/26から治療を開始した。

CRCを中心として、院内関係各部署との連携が取れており、PKも滞りなく実施できた。また、試験開始から、全体の進捗も、著明な有害事象なくまた登録も順調に進んでいると考える。

1. 目的

進行再発triple negative乳癌において、エリブリンに新規PARP阻害剤であるOlaparibの適切な容量用法を決定する(Phase1試験)。

2. 方法

治験実施計画書に基づき、olaparibの容量用法を順次dose escalationしながら、安全性を確認し、最適投与スケジュールを決定する。そのうえで、効果と安全性を評価するPhase2試験に移行する。

3. 結果

研究計画書を熟知吟味の上、施設内受託研究審査委員会にて、治験実施の承認を得たのち、院内キックオフ会議ならびに、PKを含む手順書を各関連部署で確認した。

レベル1-1に、first patient in として当院から登録実施。2013年2月5日治療開始(A11001)。また、同レベルに適格基準を満たす再発乳癌患者さんの同意を取得し、当院2例目を2013/2/19から開始(A11003)。いずれもDLT発現はなく、治験薬Olaparib 100mg/dayの安全性が確認できた。

次レベル1-2においては、1例登録 (A12001) でき、2013/3/26から治療を開始した。現在、当該症例においてもDLTは未確認である。

4. 考察

CRCを中心として、院内関係各部署との連携が取れており、PKも滞りなく実施できた。また、試験開始から、全体の進捗も、著明な有害事象なくまた登録も順調に進んでいると考える。

5. 結論

来期も安全性をメインに留意しながら、Phase1試験を滞りなく進めていく。

6. 研究発表

未実施

7. その他

特記すべきことなし

治験の実施に関する研究 [オラパリブ]

所 属 国立病院機構 四国がんセンター

研究者 青儀 健二郎

研究期間 平成25年1月～平成25年3月

研究分担者

【研究要旨】

ホルモン受容体発現、HER2タンパク発現がないためホルモン療法、HER2標的分子標的治療が行えず、化学療法も奏効しにくいとされるTriple negative typeの手術不能・再発乳がんに対して有効な化学療法レジメンの確立を目指して、ポリ(ADPリボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害分子標的薬剤OlaparibとEribulinの併用療法の安全性・有効性を明らかにするため、「アンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の治療歴を有するTriple negative typeの手術不能・再発乳がんに対するEribulin併用のOlaparib第I/II相臨床試験」の研究実施計画書を作成し、登録を開始した。本試験は医師主導型治験であり、医師、CRC、事務部門が体制整備と円滑な実施に取り組んだ。

1. 目的

Triple negative typeの手術不能・再発乳がんに対して、PARP阻害分子標的薬剤OlaparibとEribulinの併用療法の安全性・有効性を明らかにするため、「アンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の治療歴を有するTriple negative typeの手術不能・再発乳がんに対するEribulin併用のOlaparib第I/II相臨床試験」の研究計画を作成し、実施する。

2. 方法

当院と国立がん研究センター中央病院、国立病院機構大阪医療センターが共同で、医師主導型治験の形で「アンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の治療歴を有するTriple negative typeの手術不能・再発乳がんに対するEribulin併用のOlaparib第I/II相臨床試験」の研究実施計画書を作成した。第I相部分ではEribulin 1.4mg/ m², day1, 8+ Olaparib25-100mg bid (コホート1; 持続投与, コホート2; day1-10, コホート3; day1, 2, 8, 9), コホート4; Eribulin 1.1mg/ m², day1, 8+ Olaparib25-100mg bid, day1, 2, 8, 9 で、各投与レベルでの用量制限毒性の発現率から最大耐量から推奨用量を決定し、第II相部分では推奨用量によるEribulin+Olaparib療法の有効性(奏効割合)及び安全性を検討する。研究実施計画書の完成に続き、平成25年1月までに各施設での院内倫理委員会の承認を得て登録を開始した。平成27年12月まで3施設から12～66例の登録を目指す。

3. 結果

本試験は平成25年1月までに各施設での院内倫理委員会の承認を得て登録を開始した。当院は平成25年3月に1例登録し、現在も登録継続中である。本試験は医師主導型治験であり、医師、CRC、事務部門が体制整備と円滑な実施に取り組んだ。モニタリングも試験計画に基づき順次行っている。また、登録適格症例を重複なく効率的に登録するため、3病院での合同会議や、医師、CRCを中心に2週に1度電話会議を行い、候補症例と登録順番について情報交換を行った。また有害事象の迅速で効率的な共有を図るため、電話会議での確認とデータセンターホームページ上で各施設の有害事象発生連絡確認を義務付けた。さらにtriple negative乳癌症例におけるバイオマーカーの確立も重要な課題であるため、「乳がんに対するエリブリンおよびオラパリブ併用化学療法第I/II相試験に付随する薬物動態および薬力学研究、有効性に関するバイオマーカー探索的研究」も実施することとなり、平成25年2月までに各施設での院内倫理委員会の承認を得た上で、研究を開始する予定となった。

4. 考察

ホルモン受容体発現、HER2タンパク発現がないためホルモン療法、HER2標的分子標的治療が行えず、化学療法も奏効しにくいとされるTriple negative typeの手術不能・再発乳がんを対象とする本試験では、今後2年間で3施設から12～66例の登録を目指す。症例も比較的少なく、登録適格症例を重複なく効率的に登録するため、また有害事象発生情報の共有を行うため、合同会議、電話会議、データセンターホームページでの確認は有効と考える。

5. 結論

OlaparibとEribulinの併用療法は、治療困難なTriple negative type症例を対象にしており、有効な治療となる可能性が高い。その安全性・有効性の確認のための本治験の遂行は極めて重要であり、慎重な治験の遂行が望まれる。

6. 研究発表

なし

7. 特記事項

なし

グルカルピダーゼ
総括研究報告書

所属 国立がん研究センター中央病院

研究者 河本 博

研究期間 平成24年4月～平成25年3月

研究分担者

- (1) 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科長 牧本敦
- (2) 京都大学医学部附属病院 探索医療センター検証部助教 吉村健一
- (3) 東京女子医科大学病院 薬剤部長 木村利美
- (4) 浜松医科大学医学部附属病院 薬理学講座教授/探索的臨床研究部長 梅村和夫
- (5) 浜松医科大学医学部附属病院 臨床薬理学講座教授/臨床研究管理センター長 渡邊裕司

研究要旨

本研究はグルカルピダーゼについて健康成人第I相試験(薬物動態+安全性確認)、引き続き大量メソトレキサート療法時にメソトレキサート排泄遅延が生じた例に対しての薬物動態と有効性、安全性を確かめる第II相試験を実施する事を目的とする。本年度は昨年度に開始した健康成人第I相試験について事後検査をふくめて6月に試験終了、12月19日に治験終了提出、総括報告書を年度内に作成した。第I相試験の暫定結果をもってPMDAに5月21日に後期第II相開始前相談のfollowの相談に行き、投与量についてと第II相のデザインについて確認し、6月に第II相試験資料固定した。7月には研究代表(調整医師)施設と東京都立小児総合医療センターでIRB承認が得られ、8月23日に治験開始届けを提出。その後年内に全6施設で治験開始となった。今年度の登録は2例であった。CPG2関連の重篤な有害事象はなかった。海外情報でメソトレキサートによると思われる尿閉(未知重篤)が報告され、CPG2について関連が否定できないため当局報告した。研究報告や措置報告はなかった。本治験は有害事象が起こった症例が対象のため、対象となる方が少なく、病態から転院困難でもあるため、今年度は施設数増加など、症例登録を進める対策について検討する。

1. 目的

本研究はグルカルピダーゼについて健康成人第I相試験(薬物動態+安全性確認)、引き続き大量メソトレキサート療法時にメソトレキサート排泄遅延が生じた例に対しての薬物動態と有効性、安全性を確かめる第II相試験を実施する。

2. 方法

① 第I相試験

試験を実施・終了する。

② 第II相試験

PMDAに後期第II相前相談のfollowの面談にて、第I相報告の結果と第II相デザインについての結果報告を行い、試験計画を確定する。各施設でIRB審査を開始してもらい、承認された施設より治験計画届けを提出、治験開始する。

3. 結果

① 第I相試験

事後検査は7月までに終了、施設・データセンターのモニタリングおよび監査を実施の上、12月19日に治験終了届けを提出した。総括報告書を年度内に作成・試験完了した。

② 第II相試験

第I相の結果の要約は以下であった。

1. 薬物血中濃度より、20U/kgと50U/kg(米国承認用量)の2用量で薬物動態(AUCやCmax)に用量との非常に良い相関(用量間の比がそのままAUC、Cmax間の比とほぼ一致)が確認され、患者間差は認められなかった。

2. 臨床的に有意な有害事象は認められず、血液検査上は軽度のHb低下等が認められたがいずれも生理変動内と解釈できる範囲であった。

3. 血中葉酸の低下がCPG2投与量の増加に比例して強くみられたが、いずれも食事による補給が可能な範囲であると想定された。

また、これまでに知られるメソトレキサートのクリアランス値などを利用して、CPG2の用量・薬物動態間の非常に良い線形のもと、CPG2によるメソトレキサート低減効果をシミュレーションすると、投与量低下により効果減弱につながる可能性がある(学会発表)ことから、米国承認量での単群第II相試験を実施することとした。

第II相試験開始準備～開始まで:

6月に第II相試験資料固定した。7月には研究代表(調整医師)施設と東京都立小児総合医療センターでIRB承認が得られ、8月23日に治験開始届けを提出。その後9月に他の3施設が、12月に最後の1施設がIRB承認をえており、年内にすべての予定治験実施施設がすべて治験開始となった(別紙表1参照)。

第II相試験開始後:

今年度の登録は2例あり、いずれもCPG2関連の重篤な有害事象はなかったが、メソトレキサートによる重篤な有害事象(血球減少)が確認された。海外情報では詳細不明な有害事象(尿閉)についてメソトレキサートによると思われるがCPG2について関連が否定できないため当局報告した。研究報告や措置報告はなかった。重篤な有害事象のリストは別紙表2参照。

4. 考察

ほぼ当初の計画通りに第II相試験開始までが行えた。第II相試験開始後の症例登録は2例であった。本治験は大量メトトレキサート療法にて排泄遅延が生じた症例が対象であり、各施設年間多くて2例、全登録期間(1.5-2年)で2例程度が当初想定である。そのためほぼ想定に近い登録速度だが、今後も対象となる症例は少ないことが想定される、病態から病院間の移動が困難であるため、来年度は施設数増加を中心に症例登録を進める対策を検討予定である。

5. 結論

第I相試験を終了した。第II相試験を第I相試験の結果を基に、米国標準量を投与量とする単群試験に確定。8月に2施設から治験開始する事ができ、平成24年内に全6施設とも治験を開始できた。今年度は2例の登録があった。CPG2関連の有害事象はなく、MTX関連の有害事象のみが確認された。来年度は症例登録を進めるための検討を予定している。

6. 研究発表

第33回日本臨床薬理学会学術総会

木村利美ら

「グルカルピダーゼ (CPG2) のPPK-PD解析による用量設定シミュレーション」

河本博ら

「健康成人に対するグルカルピダーゼ (CPG2) の安全性試験および薬物動態試験と母集団薬物動態解析」

豊田宜子ら

「医師主導治験の第I相試験の課題と方策」

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究[グルカルピダーゼ]

所 属 浜松医科大学附属病院

研 究 者 梅村 和夫

研究期間 平成 24 年 4 月～平成 24 年 9 月

研究分担者

- 1) 浜松医科大学附属病院 臨床薬理学講座 渡邊 裕司
- 2) 浜松医科大学附属病院 生理学第二講座 浦野 哲盟
- 3) 浜松医科大学附属病院 臨床薬理学講座 竹内 和彦
- 4) 浜松医科大学附属病院 臨床薬理学講座 乾 直輝
- 5) 浜松医科大学附属病院 臨床薬理学講座 宮川 幸子
- 6) 浜松医科大学附属病院 生理学第二講座 鈴木 優子
- 7) 浜松医科大学附属病院 薬理学講座 岩城 孝行
- 8) 浜松医科大学附属病院 臨床研究管理センター 古田 隆久
- 9) 浜松医科大学附属病院 第一内科 杉本 光繁
- 10) 浜松医科大学附属病院 産婦人科学教室 長橋 ことみ

研究要旨

グルカルピダーゼ (20U/Kg および 50U/Kg) を日本人健康成人男性にそれぞれ 8 名ずつに 2 回投与した。その結果、グルカルピダーゼの安全性が確認できた。その後、投与 6 ヶ月後まで抗体産生の評価を行い抗体産生が見られたが、健康上問題となるものではないと思われた。

1. 目的

主要目的

日本の健康成人におけるグルカルピダーゼ (CPG2) を投与し、6 ヶ月後までの抗体産生の評価を行う。

2. 方法

日本人健康成人男性を対象として、2 用量 (20U/Kg、50U/kg) についてそれぞれ 8 人ずつ投与を行った。

3. 結果

20U/kg 投与した被験者で 1 ヶ月後の抗体産生が陽性であったもの 4 名を 3 ヶ月後に再評価し、さらに 3 ヶ月後に陽性であった 3 名を 6 ヶ月後に再評価した。6 ヶ月に陽性であったものは 3 名であった。

50U/kg 投与した被験者で 1 ヶ月後の抗体産生が陽性であったもの 7 名を 3 ヶ月後に再評価し、さらに 3 ヶ月後に陽性であった 7 名を 6 ヶ月後に再評価した。6 ヶ月に陽性であったものは 6 名であった。

陽性であったものも、抗体価は徐々に低下していった。

4. 考察

CGP2、20U/Kg および 50U/Kg において、抗体の産生は見られたが、投与後経過するごとに徐々に低下しており、また、抗体産生が健康上何ら影響するものではないことから、安全性に問題ないと思われた。

5. 結論

CGP2、20U/Kg および 50U/Kg において、安全性に問題ないと思われた。

治験の実施に関する研究 [グルカルピダーゼ]

所 属 独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター
研究者 平賀 博明
研究期間 平成24年6月～平成25年3月

研究分担者

治験推進研究事業 総括研究報告書 (課題番号CCT-C-2431)

治験の実施に関する研究 [グルカルピダーゼ]

所 属 北海道がんセンター腫瘍整形外科
研究者 平賀 博明
研究期間 平成24年6月～平成25年3月

研究分担者
なし

研究要旨

本研究の開始から現在までに5名の患者に計16回の大量MTX療法が行われたが、選択基準に該当する排泄遅延は発生せず、本研究への組み入れは行われなかった。

現在、万全な体制にて治験薬投与に向け準備している。

1. 目的

日本の小児・成人でのメトトレキサート排泄遅延時の高メトトレキサート血症に対するCPG2のメトトレキサート低減効果を評価する

2. 方法

治験実施計画書に則り実施する。主な投与方法は下記のとおり行う。

HD-MTX施行後のMTX濃度が通常濃度域を大きく上回る異常高値、もしくは、MTX濃度が通常濃度域以上で血清クレアチニン上昇がみられる症例に対し、

1. 登録後は可及的速やかに、かつ、最後のLV投与後2時間以上後であることを確認してCPG2 50U/kgを5分で投与する。
2. 治験薬投与後46時間以降の施設測定での血中MTX濃度が $1\mu\text{mol/L}$ 以上である場合、治験薬を再投与する。
3. 支持療法は48時間以降も継続する。

3. 結果

本研究の開始から現在までに5名の患者に計16回の大量MTX療法が行われたが、選択基準に該当する排泄遅延は発生せず、本研究への組み入れは行われなかった。

4. 考察

治験実施体制については、第1回キックオフミーティング (6/30)、IRB承認 (9/13)、院内スタートアップミーティング (10/17)、SDV(12/6)、第2回キックオフミーティング (12/7)、テスト検体の送付 (温度管理の確認) (1/8) 及び他実施医療機関の有害事象への対応 (協議記録、評価記録) 等への対応を行い、万全な体制にて治験薬投与に向け準備している。

5. 結論

平成24年度は選択基準に該当する排泄遅延は発生せず、本研究への組み入れは行われなかったが、現在も3名の患者に大量メトトレキサート療法を施行しており、さらに4名ほどの新規患者が期待できる状態である。これらの患者の中で、本研究の選択基準に該当するものがあつた場合には、治験実施について積極的に検討していく。

6. 研究発表
なし

7. その他
なし

治験の実施に関する研究 [グルカルピダーゼ]

所属 国立がん研究センター中央病院

研究者 河本 博

研究期間 平成24年6月～平成25年3月

研究分担者

(1) 国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍科 中谷文彦

研究要旨

大量メソトレキサート療法時にメソトレキサート排泄遅延が生じた例に対しての薬物動態試験および有効性、安全性を確かめる第II相試験を国立がん研究センターで実施することを研究目的とする。院内整備としては院内のMTX測定結果について $1\mu\text{mol/l}$ 以上の値の場合はすべて治験責任医師に連絡する仕組みを構築し、HD-MTXでの排泄遅延について確実に把握できる体制をとった。また排泄遅延例を確認した後の症例登録までのフロー図の確定や、ポケット版の実施計画書要約などを作成し、治験の理解と運用の効率化を図った。今年度は排泄遅延頻度の高いリンパ性悪性腫瘍の思春期例の登録を1例行った。

1. 目的

大量メソトレキサート療法時にメソトレキサート排泄遅延が生じた例に対しての薬物動態試験および有効性、安全性を確かめる第II相試験を国立がん研究センターで実施する。

2. 方法

国立がん研究センター内での実施にあたり、大量メソトレキサート療法 (HD-MTX) を高い頻度で実施している診療科 (小児腫瘍科、骨軟部腫瘍科、血液内科) に協力依頼して、院内HD-MTX症例のMTX濃度監視と遅延が発生した際に迅速に治験参加のための手続きに入れるように施設内整備を行う。登録があった場合に、薬物血中濃度測定のための血清サンプルの保管、特に輸送について温度上昇等なく確実に送付できるような対策を行う。

3. 結果

① MTX排泄遅延例の把握

MTX血中濃度が $1\mu\text{mol/l}$ 以上の値が確認されたら、すべて治験責任医師に連絡をする仕組みを構築した。結果現在まで1例の適格基準該当者を確認し、当該症例 (リンパ性悪性腫瘍の思春期例) を登録する事ができた。

② 該当症例確認後の対策

説明と同意については、排泄遅延リスクが考えられる年齢 (思春期以上)、投与方法 (24時間投与)、投与量 (5g/m^2 以上) の患者さんにはあらかじめ本治験について説明を行い、排泄遅延発症時の説明は極力短時間でおこなえるようにした。また未成年についても事前に代諾者に同意確認をしておき、発症後に再確認することで登録時のトラブルが避けられるようにした。登録後の投与、採血などについてはフロー図を作成し、関連病棟と治験管理室に配布した。またポケット版の実施計画書要約を作成し、これも多くの医師に配布することで、協力依頼している。

③ 血中濃度サンプルの保管と輸送について

保管については治験管理室の温度管理可能な冷蔵庫としており、特別な対応は必要なかったが、輸送については個々の施設での対応となっているため工夫を要した。当院ではドライアイスを購入し宅急便業者に持ち込むところまでをサービスとする業者に実施研究から依頼することで迅速かつ安定した輸送を実現することができた。

④ 登録症例について

治験は問題なく実施できた。MTXによる有害事象 (血小板減少は重篤として実施施設間で共有、施設長報告) は出現したもののCPG2に関連する有害事象はなかった。効果については臨床的 (MTX値の減少として) にも一定以上は確認されたが、MTX値が低値になってから消失しきらないため長時間の輸液を要したことが、患者負担となった。

4. 考察

候補症例の把握について、院内での対策に改善は難しいため、今後は周辺施設への治験紹介を行うことを検討する必要があると思われる。

プロトコール治療ではMTXの値が消失しきらない場合の終了基準が定められているが、 $0.3\mu\text{mol/l}$ 未満で3日以上が要件のため、本治験登録例では輸液期間の長さに対して大きな患者負担を要した。登録例が数例進んだ後に本例のような例がある場合は、プロトコール治療の変更について検討が必要と考えた。

5. 結論

国立がん研究センターで内のすべてのMTX濃度高値を検査の段階で把握することで、院内症例の把握につとめ、1例の登録が可能となった。今後は周辺医療機関への広報も進めていく予定である。

6. 研究発表

本研究に関する今年度の研究発表はない。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究[グルカルピターゼ]

所 属 新潟県立がんセンター新潟病院小児科
研究者 小川 淳
研究期間 平成24年6月から平成25年3月

研究分担者

新潟県立がんセンター新潟病院整形外科 畠野宏史
新潟県立がんセンター新潟病院小児科 浅見恵子
新潟県立がんセンター新潟病院小児科 渡辺輝浩

研究要旨

メトトレキサート排泄遅延時の高メトトレキサート血症に対する治療薬であるCPG2の本邦での承認を目指しGCP下に治験を実施する。

本年度は1例の治験を実施した。

1. 目的

日本の小児・成人でのメトトレキサート排泄遅延時の高メトトレキサート血症に対するCPG2のメトトレキサート低減効果を評価する。

2. 方法

以下の概要で治験を行う。

- (1) 中央登録制による多施設共同試験
- (2) 単群の非比較オープン第II 相試験
- (3) 臨床薬理試験 (CPG2 の薬物動態とMTX、DAMPA、LV、5-MeTHF の血中濃度探索)

3. 結果

2012年6月30日 第一回CPG2第II相キックオフミーティングに研究代表者、研究分担者1名、経理事務担当者、治験事務局担当者が参加した。

2012年7月 院内手順策定開始。

2012年9月10日 当院IRBにて治験実施計画が承認された。

2012年10月25日 院内キックオフミーティング開催し当該病棟看護師、検査部担当者にも治験内容の周知を図った。

2012年12月6日 当院第1例目(本治験においても1例目)の治験登録を行い、グルカルピターゼの投与を実施した。12月8日に2回目のグルカルピターゼ投与を実施した。また試験計画書に沿ってCPG2, MTX, DAMPA, LV, 5-MeYHFのPK-PD採血、CPG2抗体の採血を施行した。

2012年12月7日 第二回CPG2第II相キックオフミーティングに治験事務局担当者が参加した。

2012年12月26日 当院1例目の症例の治験終了とした。

4. 考察

本年度は1例の治験を実施した。被験薬の有効性が得られ、重篤な有害事象無く治験を終了可能であった。

5. 結論

第1例の治験実施により院内体制としても医師主導治験実施が可能なまでに整備されたが、今回の実施により明らかになった問題点をピックアップして改良していく予定である。

該当症例が発生した場合にはまた速やかに対応する予定である。

6. 研究発表

無し。

7. その他

無し。